

Donald P. Tashkin

# Профилактика и лечение обострений ХОЗЛ: критическая оценка роли тиотропия

**Клиническое течение хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) характеризуется периодическим возникновением обострений. Согласно определению, приведенному в консенсусе (R. Rodriguez-Roisin, 2000), обострение ХОЗЛ – это «возникающее после периода стабильного течения заболевания длительное ухудшение состояния здоровья пациента, которое превосходит по интенсивности обычные колебания самочувствия и характеризуется острым началом и необходимостью изменения подобранной ранее терапии». Из этого определения были специально изъяты термины, обозначающие причины обострения заболевания, такие как пневмония, застойная сердечная недостаточность и эмболия легочной артерии.**

Ранее при проведении клинических исследований широко использовали другое определение обострения ХОЗЛ, которое было предложено N.R. Anthonisen и соавт. (1987). Оно основывалось на учете указанных в дневниках пациентов больших (одышка, количество и/или цвет мокроты) и малых симптомов (боль в горле, насморк, а также необъяснимое повышение температуры тела и/или усугубление кашля или свистящего дыхания). Согласно этому определению об обострении ХОЗЛ говорили при усилении выраженности по крайней мере двух больших симптомов или появлении как минимум одного малого на протяжении 2 и более дней. Обострение расценивалось как легкое, если пациент мог самостоятельно купировать симптомы (например, при помощи бронходилататоров короткого действия) без использования антибиотиков или пероральных кортикостероидов; средней тяжести – при обращении за медицинской помощью и назначении антибиотиков и/или системных кортикостероидов; тяжелое – требующее госпитализации вследствие быстропрогрессирующего ухудшения состояния пациента.

Таким образом, для отличия обострения от привычных изменений течения заболевания необходимо обращение к дневнику пациента. В связи с этим на практике прибегают к другому критерию диагностики обострения – это обращение за медицинской помощью (ОМП), повлекшее изменение лечения (чаще всего применение антибиотиков и/или пероральных кортикостероидов). Длительность обострений может варьировать в широких пределах и составлять в среднем 2 нед, хотя отдельные клинические показатели (степень бронхообструкции и качество жизни) могут потребовать нескольких недель или месяцев для восстановления к состоянию до обострения или ухудшаются необратимо.

## Этиология

Наиболее частой причиной обострений ХОЗЛ является вирусная и/или бактериальная инфекция. Ключевую роль в прогнозе частоты обострений играет микробиом (совокупность микроорганизмов) легких. S. Sethi и соавт. (2002) установили связь между возникновением обострения и выделением новых штаммов бактерий, подтвердив таким образом роль бактериальной инфекции в качестве причины обострений ХОЗЛ. Среди неинфекционных причин обострения выделяют изменения климата, повышение загрязненности воздуха, несоблюдение назначенной поддерживающей терапии.

Обострение заболевания обусловлено повышением активности воспалительного процесса в дыхательных путях, что подтверждается прогрессирующим увеличением количества эозинофилов и нейтрофилов в мокроте в этот период.

W.R. Pereg и соавт. (2007) установили, что повышение уровня интерлейкина

(ИЛ)-6 и ИЛ-8 в мокроте во время лечения обострений ХОЗЛ, свидетельствующее о персистирующем воспалении, является предиктором более длительного периода выздоровления. Обнаружение признаков системного воспаления (повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови) через 2 нед после обострения также являлось предиктором рецидива обострения.

## Частота обострений

Частота обострений повышается с тяжестью ХОЗЛ. Например, в исследовании ISOLDE, в котором на протяжении 3-летнего периода оценивали эффективность ингаляционных кортикостероидов у пациентов с ХОЗЛ, ежегодная частота обострений, рассчитанная по критерию ОМП, составляла 2,6; 1,7 и 1,2 у пациентов с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) <1,25; 1,25-1,54 л и >1,54 л соответственно.

M. Miravittles и соавт. (1999), используя определение обострения ХОЗЛ, основанное на критерии наличия симптоматики, установили, что среднее количество обострений в год у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> <40; 40-59% и ≥60% от должного составляет 2,3; 1,9 и 1,6 соответственно. В исследовании UPLIFT, в котором в течение 4 лет изучали эффективность тиотропия в сравнении с плацебо, количество пациентов с одним обострением и более в год (по критерию ОМП) при IV, III и II стадии ХОЗЛ по GOLD составило 80, 72% и 60% соответственно. По данным проспективного обсервационного исследования с участием 351 больного ХОЗЛ, количество обострений у пациентов со среднетяжелым течением заболевания составило 2,3 в год, а у больных с тяжелым течением – 3,2. Однако у некоторых пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания склонность к обострениям может быть сопоставимой с таковой у тяжелых больных. Одним из самых надежных предикторов частоты обострений у пациентов с ХОЗЛ является анамнез предыдущих обострений. Выдвинута гипотеза, что пациенты с частотой обострений ≥2 в год представляют отдельный фенотип ХОЗЛ, при котором необходима целевая профилактика обострений.

## Последствия обострений

Обострения ХОЗЛ обуславливают целый ряд неблагоприятных последствий как для пациента, так и для общества в целом. Во-первых, обострения негативно влияют на качество жизни или состояние здоровья пациента. Показано, что высокая частота обострений прямо коррелирует с более высокими показателями по респираторному опроснику св. Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire), отражающими худшее состояние здоровья. S. Spence и соавт. (2004) также показали, что с увеличением ежегодной частоты обострений повышается степень инвалидизации. Лечение обострений приводит

к улучшению качества жизни пациентов в течение нескольких недель (следовательно, обострение является причиной его ухудшения), однако для достижения уровня до обострения требуется 3-6 мес. Если же следующее обострение происходит до того, как последствия предыдущего удалось полностью устранить, состояние здоровья пациента может никогда не вернуться на исходный уровень.

Во-вторых, обострения связаны с дальнейшим ухудшением функции легких, сопровождающимся повышением выраженности одышки как основного симптома. Поскольку крайне сложно отследить ухудшение легочной функции у пациентов с ХОЗЛ во времени и связать его с обострением, с этой целью проводят серию спирометрических исследований в фазу восстановления. Улучшение функций легких в этот период является свидетельством того, что во время развития обострения они ухудшились.

N.J. Stevenson и соавт. (2005) определяли ОФВ<sub>1</sub>, сопротивление потоку воздуха в дыхательных путях и объем вдоха (V<sub>вд</sub>) у пациентов с ХОЗЛ в течение первых 3 дней после госпитализации по поводу обострения, во время выписки и через 42 дня после начала обострения. Исследователи обнаружили, что в первые 3 дня после начала лечения легочная функция улучшалась незначительно, но в течение 42 дней происходило ее прогрессивное улучшение, что проявлялось уменьшением одышки, повышением V<sub>вд</sub> более чем в 2 раза и сопутствующим увеличением ОФВ<sub>1</sub>, а также сравнительно небольшим снижением сопротивления потоку воздуха в дыхательных путях. Эти данные свидетельствуют, что обострения преимущественно связаны с развитием гиперинфляции, а не с ухудшением проходимости дыхательных путей, что соответствует существующим представлениям о гиперинфляции как основном механизме одышки во время физической нагрузки. Похожие результаты опубликовали С.М. Parker и соавт. (2005), которые отметили взаимосвязанные значительное повышение V<sub>вд</sub> и снижение гиперинфляции (функциональной остаточной емкости), объема «воздушной ловушки» (остаточного объема) с одновременным уменьшением выраженности одышки к концу 2-й нед лечения обострения умеренной степени тяжести. Эти данные также являются ключом к разгадке механизма, благодаря которому ингаляционные бронходилататоры длительного действия (например, тиотропий) могут помочь в профилактике обострений ХОЗЛ. Тиотропий приводит к снижению гиперинфляции и улучшению проходимости дыхательных путей, что является патофизиологической основой уменьшения одышки.

В-третьих, сегодня обсуждается гипотеза о том, что более высокая частота обострений ассоциируется с высшим риском прогрессирования ХОЗЛ (что отражается в скорости ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub>), однако необходимы дополнительные подтверждения такой связи.

В-четвертых, обострения ХОЗЛ связаны с повышением ОМП, что существенно увеличивает затраты на лечение этого заболевания как для пациента, так и для общества в целом. Расходы на лечение обострений составляют от 50% до 75% всей стоимости терапии ХОЗЛ. Частота неудач при амбулаторном лечении обострений составляет

13-33%. У пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи, частота рецидивов достигает 22-32%, во многих случаях требуются повторные госпитализации в эти отделения. В 2005 г. потребовалось почти 721 тыс. госпитализаций по поводу обострений ХОЗЛ. Госпитальная летальность таких больных составляла около 2,5%. А у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии по причине развития гиперкапнической дыхательной недостаточности, этот показатель достигал 20-24%. В 4-летнем проспективном исследовании с участием 205 пациентов, госпитализированных по поводу ХОЗЛ, в период первого пребывания в стационаре умерли 8,3% больных; в течение 6 мес, 1 года, 2 и 4 лет – 24%, 33%, 39% и 49% соответственно.

Значительное повышение частоты госпитализации и смертности в результате обострений ХОЗЛ стало причиной того, что профилактика и лечение обострений указаны в качестве основной цели терапии ХОЗЛ в существующих рекомендациях (GOLD), а также они являются ключевой конечной точкой клинических исследований.

## Роль тиотропия

Тиотропий является эффективным средством для профилактики обострений ХОЗЛ, однако потенциальная роль этого препарата в терапии обострений требует изучения в дополнительных исследованиях.

В этой статье приведен обзор доказательств эффективности тиотропия в предупреждении обострений, а также существующие данные о возможности применения препарата для их лечения.

## Профилактика обострений

В нескольких двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, длившихся от 3 мес до 1 года, оценивали эффективность тиотропия в предотвращении обострений ХОЗЛ. В большинстве этих исследований под обострением понимали комплекс респираторных нарушений (кашель, хрипы, одышка, гиперпродукция мокроты), продолжавшихся 3 дня и более и требовавших приема антибиотиков и/или пероральных кортикостероидов. Тяжелыми считались обострения, требовавшие госпитализации. Конечными точками исследований служили различные показатели, характеризующие обострения:

- количество обострений (по критерию ОМП), для лечения которых применяли антибиотики и/или кортикостероиды, на 1 пациента в год;
- доля пациентов, у которых отмечалось одно обострение и более (по критерию ОМП);
- время до первого обострения (по критерию ОМП);
- длительность обострения в днях на 1 пациента в год;
- количество обострений в год, требовавших госпитализации;
- доля пациентов, у которых отмечалось одно обострение и более, потребовавшее госпитализации;
- количество дней госпитализации по поводу обострений ХОЗЛ в год;
- время до первого обострения ХОЗЛ, которое привело к госпитализации.

Продолжение на стр. 10.

Donald P. Tashkin

# Профилактика и лечение обострений ХОЗЛ: критическая оценка роли тиотропия

Продолжение. Начало на стр. 9.

R. Casaburi и соавт. (2002) по результатам регистрационного исследования (представленного двумя клиническими испытаниями) с участием 921 пациента (средний уровень исходного ОФВ<sub>1</sub> 38,1-39,1% от должного; 40-44% пациентов продолжали принимать ранее назначенные ингаляционные кортикостероиды) установили, что количество пациентов, у которых отмечали одно обострение и более, было меньше в группе тиотропия (36%) по сравнению с плацебо (42%) (снижение на 14%,  $p < 0,05$ ). В группе тиотропия также отмечено достоверно меньшее количество обострений (0,76 на пациента в год vs 0,95 на пациента в год в группе плацебо; снижение на 20%;  $p = 0,045$ ), и достоверное повышение длительности периода до первого обострения ( $p = 0,011$ ). Кроме того, в группе тиотропия отмечалось меньшее количество обострений, требовавших госпитализации (0,086 на пациента в год vs 0,161 на пациента в год в группе плацебо; снижение на 47%;  $p = 0,019$ ), а также меньшая доля пациентов, которые были госпитализированы по поводу обострений (5,5% vs 9,4% в группе плацебо; снижение на 41%;  $p = 0,05$ ).

Было проведено 3-месячное исследование с участием 1639 пациентов со средним уровнем ОФВ<sub>1</sub> 45,4% от должного. 1236 больных получали тиотропий и 403 – плацебо. В группе тиотропия отмечалось достоверно меньшее количество обострений ХОЗЛ (14,6% vs 19,9% в группе плацебо; снижение на 26%;  $p = 0,0151$ ). Длительность периода до первого обострения в группе тиотропия была больше ( $p = 0,0092$ ).

V. Brusasco и соавт. (2003) провели 6-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 1207 больных ХОЗЛ (уровень исходного ОФВ<sub>1</sub> 37,7-39,2% от должного). В качестве конечных точек в исследовании выступали показатели здоровья, в том числе связанные с обострениями. Больные были рандомизированы в группы терапии тиотропием ( $n = 402$ ), сальметеролом ( $n = 405$ ) либо плацебо ( $n = 400$ ). У пациентов из группы тиотропия было отмечено достоверно меньшее количество обострений (1,07) и их длительность (17,2 дня) на пациента в год по сравнению с плацебо (1,49 и 25 дней соответственно). Таким образом, в группе тиотропия снижение количества обострений составило 28%, а их продолжительности – 31% по сравнению с плацебо ( $p = 0,025$ ). Лечение этим препаратом также способствовало увеличению длительности периода до первого обострения ХОЗЛ по сравнению с плацебо ( $p < 0,01$ ). Поскольку продолжительность исследования была невелика, то не удалось установить статистически достоверных различий в группах лечения по количеству госпитализаций по поводу ХОЗЛ (хотя у пациентов из группы тиотропия отмечена тенденция к его снижению) и по времени до первой госпитализации. В то же время в группе тиотропия отмечалась меньшая частота госпитализаций по всем причинам (0,43 vs 0,86 в группе плацебо;  $p < 0,05$ ). Между группами тиотропия и сальметерола не установлены достоверные различия ни по одному из показателей, характеризующему обострения.

В многоцентровом 1-летнем исследовании MISTRAL изучали эффективность тиотропия по сравнению с плацебо при обострениях ХОЗЛ. В нем приняли участие 1010 пациентов с исходным уровнем ОФВ<sub>1</sub> 47,6-48,2% от должного. Больные могли не прерывать прием ингаляционных кортикостероидов в течение всего исследования (исходно эти препараты принимали 61,6-65% пациентов). В данном исследовании под обострением понимали появление одного симптома и более (усиление одышки, кашля или продукции

мокроты; гнойный характер мокроты; повышение температуры тела) продолжительностью 2 дня и более, требовавших назначения либо увеличения дозы  $\beta_2$ -агонистов, антибиотиков, кортикостероидов или бронходилататоров. Обострение расценивалось как легкое при наличии 1-2 указанных симптомов; средней тяжести – 3 и более из перечисленных симптомов (при исключении тяжелого обострения); тяжелое – требовавшее госпитализации либо соответствовавшее как минимум 1 критерию (прогнозируемое снижение ОФВ<sub>1</sub> и/или пикового объема выдоха либо установленные изменения PaO<sub>2</sub> и/или PaCO<sub>2</sub>). Для сравнения с результатами других исследований использовали определение тяжести обострений, основанное на критерии ОМП: тяжелые обострения – требующие госпитализации; средней тяжести – при необходимости назначения системных кортикостероидов и/или антибиотиков; легкие – оставшиеся.

Количество пациентов, у которых отмечалось одно обострение и более на протяжении исследования (1 год), было на 17% меньше в группе тиотропия по сравнению с плацебо ( $p < 0,01$ ). Кроме того, в этой группе отмечалось достоверно меньшее количество обострений ХОЗЛ (снижение на 35%;  $p < 0,001$ ) и продолжительность обострений в днях (снижение на 37%;  $p < 0,001$ ), а также достоверное увеличение периода до первого обострения приблизительно на 100 дней по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). При применении тиотропия отмечали 20% снижение количества больных ( $p < 0,001$ ), у которых наблюдали одно обострение и более средней или тяжелой степени (согласно критерию ОМП). Уменьшение частоты обострений по сравнению с плацебо составило 35% ( $p < 0,001$ ).

Хотя применение тиотропия приводило к уменьшению частоты госпитализации в связи с обострением и длительности пребывания в стационаре, по сравнению с плацебо разница оказалась статистически недостоверной. Тиотропий достоверно уменьшал количество обострений по сравнению с плацебо независимо от тяжести ХОЗЛ (то есть ОФВ<sub>1</sub>  $> 50\%$  или  $\leq 50\%$  от должного). Лечение тиотропием вызывало уменьшение количества обострений независимо от приема ингаляционных кортикостероидов или перенесенных обострений за предыдущий год. Однако в случаях, когда препараты этой группы не назначались в качестве сопутствующей терапии или обострения за предыдущий год были нечастыми, статистически значимой разницы между группами достичь не удалось.

В 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании, проводившемся на базе 26 медицинских центров департамента по делам ветеранов (Department of Veterans Affairs) США, оценивали эффективность тиотропия в профилактике обострений ХОЗЛ (первичная конечная точка). Особенностью этого исследования была возможность принимать сопутствующую терапию (в том числе ингаляционные кортикостероиды и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, но исключая антихолинергические средства) в течение всего периода наблюдения; таким образом создавались условия, максимально приближенные к реальным. Другой отличительной чертой этого исследования была возможность отслеживать серьезные побочные эффекты со стороны нижних дыхательных путей, в том числе и обусловившие госпитализацию, с помощью электронных медицинских записей. Благодаря этому удалось получить достоверную информацию даже о пациентах, которые досрочно прекратили участие в испытании. Было рандомизировано 1829 больных со средне-тяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ (средний исходный уровень ОФВ<sub>1</sub> 36% от должного), 98-99% из которых были мужчины.

Применение тиотропия в течение 6 мес наблюдения приводило к достоверному снижению количества пациентов с одним обострением и более (27,9% vs 32,3% в группе плацебо;  $p = 0,037$ ). В группе тиотропия также отмечалась тенденция к уменьшению количества пациентов, у которых произошло одно обострение и более, требовавшее госпитализации (7,0 vs 9,5% в группе плацебо;  $p = 0,056$ ). Анализ исследования показал, что у 5,1% пациентов из группы тиотропия и у 7,2% больных из группы плацебо, прекративших участие в исследовании, не было обострений во время наблюдения. Однако когда была рассчитана частота тяжелых обострений (требовавших госпитализации) на 100 пациенто-лет у больных, досрочно прекративших участие в исследовании, то в группе плацебо этот показатель был в 2 раза выше после прекращения участия (22,1), чем во время лечения согласно протоколу (12,4). В группе тиотропия такая разница не установлена (9,2 и 8,8 соответственно). Поскольку количество пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании, было больше в группе плацебо, то без включения в анализ указанных данных возникла бы систематическая ошибка в пользу плацебо.

Анализ вторичных конечных точек этого исследования показал, что тиотропий увеличивал длительность периода до первого обострения (относительный риск (ОР) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70-0,98;  $p = 0,028$ ), а также до первого обострения, требовавшего госпитализации (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53-1,01;  $p = 0,055$ ). Применение тиотропия приводило к снижению общей частоты обострений на 19% ( $p = 0,031$ ) и госпитализаций по поводу обострений на 28% ( $p = 0,047$ ), а также уменьшению продолжительности обострений на 21% ( $p = 0,019$ ) по сравнению

с плацебо. Тиотропий был одинаково эффективен в снижении обострений во всех подгруппах пациентов: по возрасту ( $> 70$ , 61-70 лет и  $< 61$  года), по статусу курения, по ОФВ<sub>1</sub> ( $> 49$ , 35-49% и  $< 35\%$  от должного), по частоте госпитализаций за последний год, по частоте применения антибиотиков за последний год, по использованию оксигенотерапии в домашних условиях, по применению ингаляционных кортикостероидов,  $\beta_2$ -агонистов и теофиллина (рис). Эти данные свидетельствуют о преимуществе тиотропия в снижении частоты обострений в комбинации с другими препаратами пролонгированного действия для ингаляционного применения.

Кроме уже упомянутого исследования V. Brusasco и соавт. (2003), в котором сравнивали эффективность тиотропия и сальметерола (а также плацебо) в профилактике обострений, еще в двух публикациях сообщается о сравнении тиотропия с другими препаратами – ипратропием (W. Vincken et al., 2002) и сальметеролом (D.D. Briggs et al., 2005). Результаты двух идентичных по дизайну многоцентровых исследований длительностью 1 год, проходивших в Бельгии и Нидерландах, с участием пациентов с ОФВ<sub>1</sub> 39,4-41,9% от должного, которых рандомизировали в группы терапии тиотропием 1 раз в сутки ( $n = 356$ ) и ипратропием 4 раза в сутки ( $n = 179$ ), объединили в один анализ. В течение всего периода наблюдения более 80% участников принимали ингаляционные кортикостероиды. В группе тиотропия количество пациентов, у которых возникло одно обострение и более в течение года, было достоверно меньшим (35% vs 46% в группе ипратропия;  $p = 0,014$ ). Количество обострений на пациента в год в группе тиотропия составило 0,73, в группе ипратропия – 0,96 (снижение на 24%

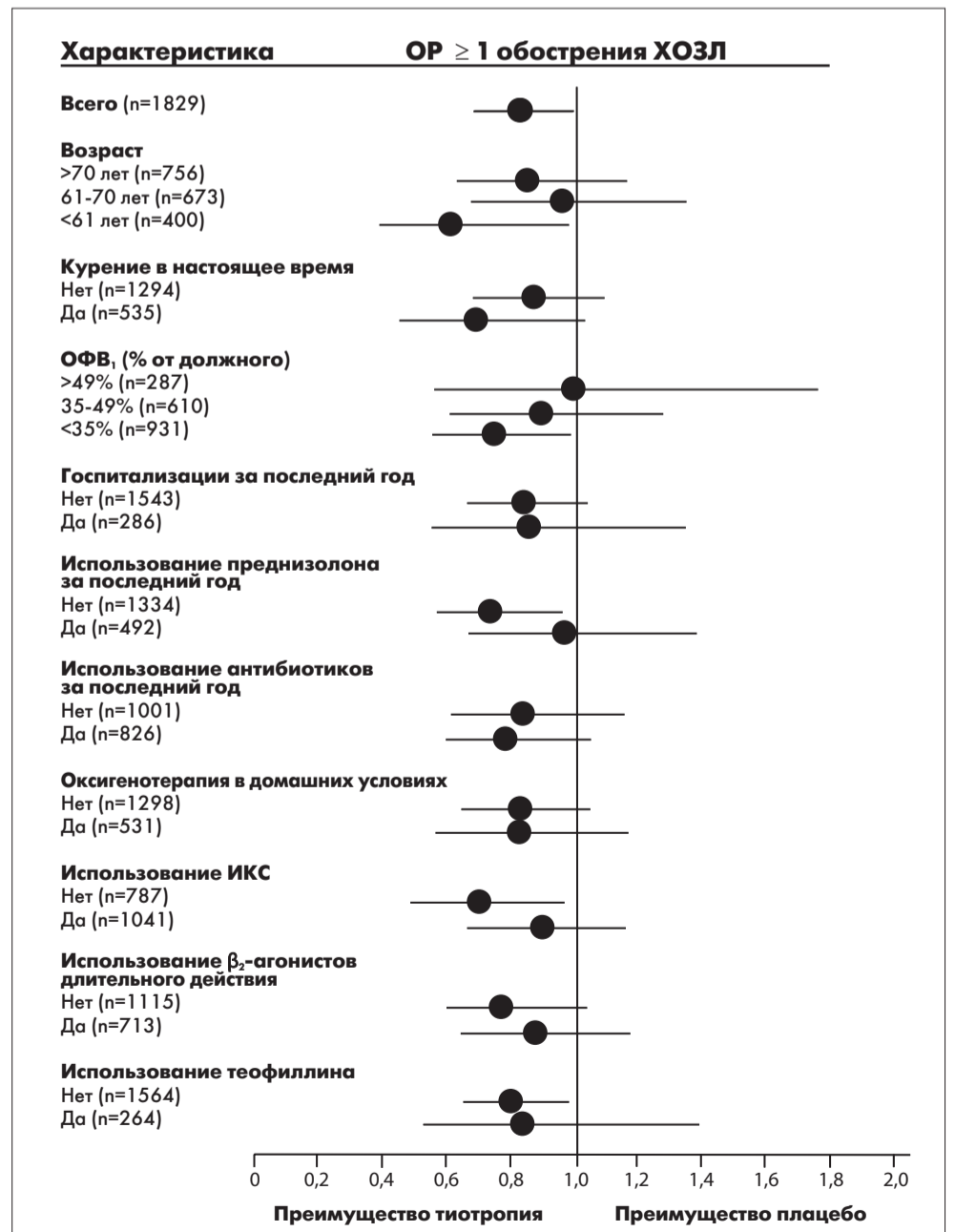


Рис. ОР и 95% ДИ возникновения обострения ХОЗЛ при лечении тиотропием в зависимости от исходных данных (Ann Intern Med 2005; 143: 317-26)

в группе тиотропия;  $p=0,006$ ). Более того, длительность обострений на пациента в год в группе тиотропия была на 39% ниже (10,8 vs 17,7 сут в группе ипратропия;  $p=0,002$ ). Длительность периода до первого обострения в группе тиотропия была достоверно больше ( $p=0,008$ ). Подобная тенденция была установлена и в отношении обострений, требовавших госпитализации (7,3% vs 11,7%;  $p=0,11$ ). Длительность периода до первой госпитализации была достоверно больше в группе тиотропия ( $p=0,048$ ). Эти данные заслуживают особого упоминания, поскольку уже доказано преимущество ипратропия в снижении частоты обострений по сравнению с монотерапией альбутеролом (сальбутамолом).

В исследовании D.D. Briggs и соавт. (2005) сравнивали эффективность применения тиотропия 1 раз в сутки и сальметерола 50 мкг 2 раза в сутки в течение 12 нед у 563 пациентов со средним уровнем ОФВ<sub>1</sub> 37,7% от должного. В этом непродолжительном исследовании частота обострений ХОЗЛ была низкой. Количество больных, у которых возникло одно обострение и более, было сравнимо (9% vs 11%;  $p=0,37$ ), так же как и частота обострений, длительность их и период до первого обострения. В группе тиотропия установлена тенденция к снижению количества пациентов, госпитализированных по поводу обострений (4 vs 9 в группе сальметерола;  $p=0,16$ ). Таким образом, эти результаты не выявили ничего нового по сравнению с данными 6-месячного исследования V. Brusasco и соавт. (2003), поскольку недостаточная продолжительность исследования не позволяет установить потенциальные различия между двумя режимами терапии по влиянию на обострения.

Эффективность тиотропия в профилактике обострений, требующих ОМП (необходимость применения пероральных кортикостероидов и/или антибиотиков либо госпитализации), сравнивали с таковой комбинации сальметерол/флутиказон. Было проведено 2-летнее исследование INSPIRE с участием 1323 больных с тяжелым и очень тяжелым течением ХОЗЛ (средний уровень ОФВ<sub>1</sub> 39,4% от должного). Первичной конечной точкой было среднее ежегодное количество обострений, требующих ОМП. Ежегодное количество обострений в группах было сопоставимым (1,32 и 1,28 соответственно; ОР 0,97; 95% ДИ 0,84-1,12;  $p=0,66$ ). Вместе с тем природа этих обострений различалась. На фоне комбинированного лечения отмечалось меньшее количество обострений, требовавших назначения пероральных кортикостероидов (0,69 vs 0,85 в группе тиотропия;  $p=0,039$ ). Напротив, в группе тиотропия отмечалось меньшее количество обострений, требовавших назначения антибиотиков (0,82 vs 0,97 в группе сальметерола/флутиказона;  $p=0,028$ ).

Более частое возникновение обострений, требующих применения пероральных кортикостероидов, может отображать необходимость в дополнительной противовоспалительной терапии для профилактики обострений. Почти половина больных из группы тиотропия перед участием в исследовании получала ингаляционные кортикостероиды, поэтому резкая отмена этих препаратов могла спровоцировать обострения, потребовавшие назначения кортикостероидов. Кроме того, потребность в кортикостероидах могла увеличиться после достижения благоприятных эффектов на фоне 2-недельного перорального приема преднизолона, который получали все пациенты в вводном периоде исследования. Ранее в литературе упоминалось об увеличении риска обострений у пациентов с ХОЗЛ после отмены ингаляционных кортикостероидов.

Повышение частоты обострений, требовавших назначения антибиотиков, в группе сальметерола/флутиказона может быть связано с обусловленным флутиказоном снижением местной иммунной

резистентности. Так, в группе комбинированного лечения отмечали вдвое большую частоту пневмонии (8% vs 4% в группе тиотропия; ОР 1,94; 95% ДИ 1,19-3,17;  $p=0,008$ ). Эти данные подтверждаются результатами TORCH, обсервационного исследования (P. Ernst et al., 2007) и недавно проведенного метаанализа (M.V. Drummond et al., 2008). В отличие от ингаляционных кортикостероидов применение тиотропия не связано с повышением частоты развития пневмонии.

Двумя первичными конечными точками недавно завершившегося исследования UPLIFT (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium), в котором на протяжении 4 лет оценивали эффективность тиотропия в сравнении с плацебо, была степень изменения пре- и постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> за год. В исследовании проверяли гипотезу о том, что тиотропий может изменить естественное течение ХОЗЛ. В UPLIFT приняли участие почти 6 тыс. пациентов (2896 в группе тиотропия и 3006 в группе плацебо) со средней тяжести, тяжелым и очень тяжелым течением ХОЗЛ. Ключевой вторичной конечной точкой служило влияние тиотропия на частоту обострений и обусловленных ими госпитализаций. Особенность этого масштабного исследования с участием 490 центров 37 стран мира – разрешение пациентам, помимо исследуемого препарата, принимать ранее назначенную терапию за исключением ингаляционных антихолинэргических средств. Применение тиотропия привело к существенному увеличению длительности периода до первого обострения и уменьшению риска обострений на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,91;  $p<0,001$ ). Тиотропий также снижал риск обострений, требующих госпитализации, на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78-0,95;  $p=0,002$ ). Помимо этого, препарат способствовал значительному снижению частоты тяжелых событий со стороны нижних дыхательных путей (на 100 пациенто-лет), включая дыхательную недостаточность.

Анализ в подгруппе 2739 пациентов с ХОЗЛ II стадии по GOLD (средний ОФВ<sub>1</sub> 59% от должного) показал, что в группе тиотропия длительность периода до первого обострения и время до обострения, потребовавшего госпитализации, были достоверно больше по сравнению с плацебо (ОР 0,82; 95% ДИ 0,75-0,90 и ОР 0,74; 95% ДИ 0,62-0,88 соответственно). Эти данные свидетельствуют о сравнимой эффективности тиотропия в предупреждении обострений у больных с ХОЗЛ умеренной тяжести и более тяжелой.

Еще в одном субанализе оценивали эффективность тиотропия в предупреждении обострений у пациентов в зависимости от статуса курения (курильщики, бывшие курильщики, периодически курящие). ОР частоты обострений на пациента в год в зависимости от статуса курения был сравним и составлял 0,83-0,90, однако наиболее значимых улучшений удалось достичь в самой многочисленной группе больных (около 60%) – бывших курильщиков (ОР 0,83; 95% ДИ 0,77-0,90).

К моменту публикации формальный анализ результатов подгруппы пациентов, принимавших  $\beta_2$ -агонисты и/или ингаляционные кортикостероиды, еще не завершен. Однако оказалось, что преимущества тиотропия в отношении большинства конечных точек, в том числе уменьшения частоты обострений, были достигнуты независимо от сопутствующего приема ингаляционных препаратов длительного действия (которые применяли около 60% пациентов исходно и более 70% к окончанию исследования). Доказано, что  $\beta_2$ -агонисты длительного действия и ингаляционные кортикостероиды в моно- или комбинированной терапии способны предупреждать возникновение обострений ХОЗЛ. Таким образом, назначение тиотропия в комбинации с указанными средствами может оказать дополнительный благоприятный

эффект в предотвращении обострений, если субанализ подтвердит предварительные результаты.

Вместе с тем результаты Canadian Optimal Treatment of COPD не показали дополнительных эффектов сальметерола в монотерапии или в комбинации с флутиказоном при назначении в случае обострения ХОЗЛ пациентам, уже получающим тиотропий (первичная конечная точка). В этом многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 449 пациентов со средней тяжести и тяжелым течением ХОЗЛ (средний постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> 41,2-42,2% от должного) с минимум одним обострением за предыдущий год. Больные применяли тиотропий или дополнительно к нему получали сальметерол 50 мкг 2 раза в сутки либо комбинацию сальметерол/флутиказон 500/50 мкг 2 раза в сутки. Через год терапии тройная комбинация не продемонстрировала достоверного преимущества по сравнению с монотерапией тиотропием как по количеству пациентов, перенесших одно обострение ХОЗЛ и более (60% vs 62,8% соответственно), так и в снижении риска обострений (ОР 0,80; 95% ДИ 0,60-1,08;  $p=0,15$ ). Однако по сравнению с монотерапией тиотропием при применении комбинации достоверно снижалась частота тяжелых обострений, требовавших госпитализации (ОР 0,53; 95% ДИ 0,33-0,86).

Возможно, выборка этого исследования была недостаточно велика для установления достоверных различий по частоте первичной конечной точки. Кроме того, сальметерол оказался менее эффективным, чем формотерол. Данный вывод основывается на том, что в группе терапии сальметеролом/тиотропием через год лечения не удалось достичь значительного улучшения ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с монотерапией тиотропием. В то же время в нескольких исследованиях выявлено, что комбинация тиотропий/формотерол по сравнению с монотерапией тиотропием оказывает аддитивный бронходилатационный эффект, а также дополнительное снижение гиперинфляции (M. Cazzola, D.P. Tashkin, 2009). Таким образом, комбинация тиотропия с формотеролом либо с формотеролом/ингаляционным кортикостероидом может обладать дополнительными преимуществами в профилактике обострений, однако эти данные требуют подтверждения в дополнительных исследованиях.

#### Метаанализ

В недавно проведенный метаанализ вошли результаты 15 рандомизированных контролируемых исследований эффективности тиотропия в профилактике обострений по сравнению с плацебо (13 исследований) либо с активной терапией (3 – с сальметеролом и 1 – с формотеролом). Его результаты продемонстрировали значительное снижение относительного риска обострений в группе тиотропия по сравнению с плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ 0,61-0,78) и с  $\beta_2$ -агонистами (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72-0,93).

При оценке комбинированных схем лечения авторы также показали достоверное снижение риска обострений при лечении тиотропием по сравнению с ингаляционными кортикостероидами (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69-0,94) и недостоверное снижение риска обострений в группе тиотропия по сравнению с комбинацией ингаляционных кортикостероидов и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ОР 0,91; 95% ДИ 0,78-1,04).

#### Предполагаемый механизм снижения частоты обострений при применении тиотропия

Известно, что большинство обострений имеют инфекционную этиологию и связаны с воспалением дыхательных путей. Однако не понятен механизм, благодаря которому бронходилататор длительного действия тиотропий может снижать или

предотвращать обострения ХОЗЛ. Несмотря на наличие данных о противовоспалительном действии этого препарата *in vitro*, клинически они подтверждены не были. D.J. Powrie и соавт. (2007) провели исследование, чтобы изучить способность тиотропия предотвращать обострения за счет собственного противовоспалительного механизма действия. В этом исследовании с участием 142 пациентов с ХОЗЛ (средний ОФВ<sub>1</sub> около 50% от должного) на протяжении 1 года терапии сравнивали эффект тиотропия и плацебо на уровни маркеров воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8 и миелопероксидазу в мокроте, ИЛ-6 и С-реактивный белок в сыворотке) и частоту обострений. Лечение тиотропием привело к снижению частоты обострений на 52% на пациента в год (1,17±2,25 vs 2,46±3,82 в группе плацебо;  $p=0,007$ ) и достоверному увеличению длительности периода до первого обострения (236±143 vs 157±124 дня соответственно;  $p=0,009$ ). Однако достоверной разницы в воздействии на маркеры воспаления в этом исследовании установить не удалось. Авторы пришли к заключению, что эффективность тиотропия у пациентов с обострениями ХОЗЛ, скорее всего, не связана с действием на воспаление дыхательных путей или на системном уровне.

Одним из возможных механизмов профилактики обострений при применении тиотропия может быть улучшение клиренса дыхательных путей вследствие бронходилатации. Другой возможный механизм также обусловлен длительной бронходилатацией, в результате которой улучшается проходимость дыхательных путей и снижается гиперинфляция, благодаря чему уменьшается одышка. Обострения ассоциируются с ухудшением функции легких, включая развитие гиперинфляции, в результате чего усугубляется одышка и пациент вынужден обращаться за медицинской помощью. Таким образом, вполне возможно, что длительное улучшение легочной функции, достигаемое при применении бронходилататоров длительного (на протяжении 24 ч) действия, может повышать порог развития проявлений ХОЗЛ в ответ на действие различных факторов (в том числе инфекцию дыхательных путей). Эти факторы способствуют возникновению крайне тяжелых нарушений легочной функции, которые вызывают симптомы, побуждающие пациентов обратиться за медицинской помощью.

#### Возможные ограничения

Клинические исследования, в которых оценивается эффективность терапевтических вмешательств на возникновение обострений, могут иметь ряд ограничений.

Во-первых, существуют различные опеределения обострений. В связи с этим не всегда можно с уверенностью говорить, что в исследовании речь идет именно об обострении. Эту проблему может решить независимая слепая экспертиза каждого случая. К сожалению, этот процесс применяется редко.

Во-вторых, в некоторых случаях сложно дифференцировать новое обострение от медленно разрешающегося предыдущего или его рецидива. Это ограничение может повлиять на анализ частоты обострений, не затрагивая анализ длительности периода до первого обострения.

В-третьих, в большинстве клинических исследований авторы не пытаются отследить обострения у пациентов, досрочно завершивших участие в исследовании (такие исследования, как проводившееся на базе центров департамента Veterans Affairs и Canadian Optimal Treatment, являются редкими исключениями). Это может способствовать возникновению систематических ошибок, поскольку частота обострений наиболее высока после досрочного прекращения участия в исследовании. Такие ошибки можно лишь частично

Продолжение на стр. 12.

Donald P. Tashkin

# Профилактика и лечение обострений ХОЗЛ: критическая оценка роли тиотропия

Продолжение. Начало на стр. 9.

скорректировать при статистической обработке данных.

В-четвертых, различия эффективности лечения в разных ветвях исследования с параллельными группами при традиционном параметрическом анализе приводит к необоснованному сужению доверительных интервалов, что может быть исправлено при помощи распределения Пуассона и других статистических методик, которые применялись в большинстве исследований тиотропия, представленных в этом обзоре.

## Лечение обострений

В действующих руководствах по лечению ХОЗЛ не определено место бронходилататоров длительного действия, таких как тиотропий, в терапии обострений. Амбулаторное лечение обострений ХОЗЛ заключается в повышении дозы и/или частоты применения уже получаемых бронходилататоров короткого действия, предпочтительно  $\beta_2$ -агонистов. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств дополнительных преимуществ комбинации бронходилататоров короткого действия, предполагается, что до улучшения симптоматики могут быть добавлены антихолинэргические препараты. Также в дополнение к бронходилататорам рекомендуется применение системных кортикостероидов в течение 7-10 дней, поскольку показана их способность снижать продолжительность обострений, улучшать легочную функцию и уменьшать гипоксемию. Кроме того, они снижают риск раннего рецидива и неэффективности терапии. При гнойном характере мокроты, сопровождающем усугубление одышки и/или повышение объема мокроты, а также при тяжелом обострении ХОЗЛ, требующем инвазивной или неинвазивной вентиляции легких, рекомендуют назначать антибиотики. Больным, госпитализированным по поводу обострения ХОЗЛ, помимо бронходилататоров, системных кортикостероидов и антибиотиков (по показаниям), дополнительно назначают кислородотерапию. В случае отсутствия ответа на такое лечение пациентам может потребоваться механическая вентиляционная поддержка, неинвазивная (предпочтительнее) или с интубацией.

При выборе бронходилататоров для амбулаторного или госпитального применения, предпочтение отдают  $\beta_2$ -агонистам короткого действия. В случае отсутствия эффекта дополнительно рекомендуют назначать антихолинэргические препараты короткого действия (ипратропий). К сожалению, проведено лишь небольшое количество исследований, в которых оценивали эффективность во время обострений бронходилататоров длительного действия ( $\beta_2$ -агонистов или тиотропия).

F. Di Marco и соавт. (2006) в исследовании с перекрестным дизайном оценивали эффективность тиотропия 1 раз в сутки, формотерола 2 раза в сутки и их комбинации для амбулаторного лечения пациентов в период обострения ХОЗЛ (средний ОФВ<sub>1</sub> 38±14% от должного). Функцию легких оценивали при каждой смене препаратов в течение 24 ч. Средние показатели ОФВ<sub>1</sub>, форсированной жизненной емкости легких, площади под фармакокинетической кривой за 12 ч и 24 ч (AUC<sub>0-12</sub>, AUC<sub>0-24</sub>) после приема комбинации тиотропия и формотерола были достоверно выше, чем при монотерапии этими препаратами. Достоверные различия указанных показателей при монотерапии отмечены не были. Интересно, что продолжительность бронходилатирующего эффекта каждого режима терапии была меньшей у пациентов с обострением ХОЗЛ, чем при стабильном течении заболевания. К окончанию 24-часового периода действие препаратов практически

прекращалось, за исключением достоверного остаточного улучшения ОФВ<sub>1</sub> в группе комбинированного лечения.

Причин указанного сокращения длительности эффекта препаратов в период обострения может быть несколько. Одним из факторов может быть менее эффективная доставка ингалируемых средств в нижние дыхательные пути во время обострения из-за усиления обструкции, обусловленного воспалением, бронхоспазмом и гиперпродукцией мокроты. Еще одной причиной может выступать функциональный антагонизм, который обусловлен усилением констрикторных стимулов во время обострения (возможно, это связано с воспалением), что вызывает потребность в повышении дозы и/или увеличении частоты приема препарата для того, чтобы препятствовать бронхоконстрикции.

Клиническое значение описанных факторов заключается в необходимости использования бронходилататоров длительного действия при лечении обострений по расписанию. Кроме того, потенциальным преимуществом обладает комбинация тиотропия 1 раз в сутки и  $\beta_2$ -агониста длительного действия 2 раза в сутки. В связи с уменьшением длительности действия препаратов может потребоваться дополнительное применение бронходилататоров короткого действия.

G. Drescher и соавт. (2008) недавно опубликовали результаты исследования, в котором описали преимущества включения бронходилататоров длительного действия (тиотропия 1 раз в сутки и формотерола 2 раза в сутки) в схему госпитального лечения тяжелых обострений ХОЗЛ. Ранее авторы проводили исследование, в котором включали в схему лечения только формотерол 2 раза в сутки. Добавление тиотропия в ранее применявшуюся схему способствовало разработке новой программы лечения обострений ХОЗЛ комбинацией ингаляционными бронходилататорами длительного действия. В дополнение к указанной комбинации при необходимости назначали препараты короткого действия ( $\beta_2$ -агонисты и/или антихолинэргический препарат). Первичной конечной точкой ретроспективного анализа исследования было количество доз бронходилататоров короткого действия по требованию на одного пациента в период одной госпитализации по новой программе лечения по сравнению с данными, полученными во время изучения предыдущей схемы. Результаты исследования продемонстрировали, что дополнительное применение тиотропия ассоциируется с достоверным снижением потребности в бронходилататорах короткого действия во время лечения обострения ХОЗЛ, а также с уменьшением длительности пребывания в стационаре примерно на один день по сравнению с предыдущей схемой лечения (в обоих исследованиях в зимний период). Таким образом, было показано фармакоэкономическое преимущество новой схемы лечения. Авторы также отметили, что переносимость лечения тиотропием в условиях стационара была хорошей без значимых побочных эффектов даже при условии периодического использования ипратропия в сочетании с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия.

Преимуществом новой схемы терапии, включающей тиотропий 1 раз в сутки +  $\beta_2$ -агонист длительного действия 2 раза в сутки, состоит в снижении потребности в препаратах короткого действия и связанным с этим снижением затрат на лечение. Ограничениями этого исследования были его ретроспективный дизайн с использованием исторического контроля и небольшое количество участников, вошедших в оба исследования (n=174 и n=181). Необходимо подтверждение этих данных в масштабном контролируемом проспективном

рандомизированном многоцентровом исследовании с большим количеством участников, прежде чем интерполировать полученные результаты на всю популяцию пациентов с обострением ХОЗЛ.

Другим вопросом, возникающим по результатам исследования G. Drescher и соавт. (2008), является дополнительная эффективность и безопасность применения ипратропия по требованию на фоне терапии тиотропием обострений ХОЗЛ в условиях стационара. Имеются ограниченные данные по этому вопросу, и все они получены у амбулаторных пациентов со стабильным течением ХОЗЛ, получающим поддерживающую терапию тиотропием и в дополнение препарат короткого действия — ипратропий или фенотерол, либо плацебо.

В более позднем исследовании, включавшем 60 участников, изменение ОФВ<sub>1</sub> в течение 1-го часа после первой дозы ипратропия (в дополнение к базисному лечению тиотропием) составило в среднем 69 мл в сравнении с плацебо (95% ДИ 34-105; p=0,0002) и 47 мл (95% ДИ 12-83; p=0,008) после второй дозы. В то же время ответ на лечение фенотеролом после коррекции на плацебо был достоверно выше: 154 мл (95% ДИ 119-189; p=0,0001) и 208 мл (95% ДИ 173-243; p=0,0001) соответственно. У пациентов не отмечалось увеличение частоты побочных эффектов в результате дополнительного назначения ипратропия или фенотерола к базисному лечению тиотропием. Таким образом, дополнительное назначение антихолинэргических препаратов короткого действия приводит к снижению бронхообструкции, хотя этот эффект менее выражен, чем при добавлении  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, которые обладают другим, комплементарным механизмом действия. Однако до сих пор не ясно, будет ли обладать преимуществом дополнительное назначение комбинации ипратропия и  $\beta_2$ -агониста короткого действия к лечению тиотропием по сравнению с добавлением лишь  $\beta_2$ -агониста короткого действия. Поскольку известно, что бронходилататоры длительного действия менее эффективны при обострениях ХОЗЛ, чем при стабильном течении заболевания, дополнительное назначение бронходилататоров короткого действия обоих классов (вместе или по отдельности) может привести к различным эффектам у пациентов с обострением и стабильным течением ХОЗЛ. Для ответа на эти вопросы необходимо проведение дополнительных исследований.

## Безопасность тиотропия Сердечно-сосудистые события

В недавнем метаанализе S. Singh и соавт. (2008) возник вопрос относительно безопасности тиотропия. Авторы сообщили об увеличении риска сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта) (ОР 1,58; 95% ДИ 1,21-2,06) при применении тиотропия по сравнению с плацебо, а также риска отдельного взятых сердечно-сосудистых событий — кардиоваскулярной смерти (1,80; 95% ДИ 1,17-2,77) и ИМ (1,53; 95% ДИ 1,05-2,23). Этот метаанализ подвергся критике в первую очередь из-за того, что он основывался на данных резюме (а не на отдельных исходах пациентов) и не учитывал разную длительность приема препаратов. Также отмечено большое количество участников, досрочно прекративших лечение. Следовательно, в группе ингаляционных антихолинэргических бронходилататоров выявление большего количества фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий обусловлено большей длительностью наблюдения.

В противоположность этому метаанализу в 4-летнем исследовании эффективности тиотропия в сравнении с плацебо (UPLIFT),

в котором фатальные события оценивали даже у пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании, показано достоверное снижение общей смертности на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,76-0,99; p=0,034). В отличие от анализа S. Singh и соавт. риск комбинированной конечной точки составил 0,78 (95% ДИ 0,65-0,94), риск сердечно-сосудистой смерти — 0,73 (95% ДИ 0,56-0,95). При этом отмечалось достоверное уменьшение риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в результате лечения тиотропием: уменьшился риск ИМ (ОР 0,84; 95% ДИ 0,77-0,99) и застойной сердечной недостаточности (0,59; 95% ДИ 0,37-0,96). Не отмечалось повышения риска развития инсульта (0,95; 95% ДИ 0,70-1,29), включая фатальный инсульт (0,82; 95% ДИ 0,40-1,66).

Недавно были опубликованы результаты объединенного анализа кардиоваскулярной безопасности тиотропия по данным 30 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с параллельными группами длительностью ≤4 нед (включая UPLIFT). Эти данные должны полностью развеять ранее возникавшие сомнения по поводу безопасности тиотропия относительно риска сердечно-сосудистых событий, включая инсульт.

## Другие побочные эффекты

Согласно данным анализа безопасности 19 клинических исследований с участием 4435 пациентов, получавших тиотропий, и 3384 больных из группы плацебо наиболее частым побочным эффектом в группе тиотропия была сухость во рту (ОР 3,60; 95% ДИ 2,56-5,05). ОР возникновения задержки мочи был повышен в группе тиотропия (10,93; 95% ДИ 1,26-94,8), однако этот побочный эффект был достаточно редким (частота 0,78 на 100 пациенто-лет). Другими редкими побочными эффектами, наблюдавшимися в группе тиотропия, был запор и нарушение зрения, характерные для всех антихолинэргических препаратов. Таким образом, тиотропий хорошо переносился и обладал благоприятным соотношением польза/риск.

## Заключение

Клиническое течение ХОЗЛ сопровождается возникновением обострений, которые повышают частоту госпитализации и смертность, приводят к увеличению затрат на лечение этого заболевания. Следовательно, профилактика и лечение обострений являются одной из основных целей ведения пациентов с ХОЗЛ. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях длительностью от 3 мес до 4 лет с участием больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ показана эффективность тиотропия в уменьшении количества пациентов, у которых возникло как минимум одно обострение; обострений, требовавших госпитализации, и в увеличении длительности периода до первого обострения.

В некоторых испытаниях, включая 4-летнее исследование UPLIFT, тиотропий также продемонстрировал эффективность в снижении частоты госпитализаций, связанных с обострениями. Механизм указанного эффекта препарата, возможно, связан с обуславливаемой им длительной бронходилатацией, а также снижением гиперинфляции. При лечении пациентов с обострениями ХОЗЛ рекомендуется увеличить прием бронходилататоров короткого действия; потенциальная роль регулярного применения при этом бронходилататоров длительного действия, таких как тиотропий, требует дополнительного изучения.

Статья напечатана в сокращении.

International Journal of COPD  
2010; 5: 41-53

Перевод с англ. Юрия Кириченко

